



Original

Artículo español

ProstaWeb: una herramienta online para la predicción de patologías prostáticas desde Atención Primaria.

ProstaWeb: an online tool for predicting prostatic pathologies from Primary Care consultations.

Francisco J. Pérez-Gil¹, Pablo Bermejo¹, Alicia Vivo², Pedro J. Tárraga-López³

¹ Escuela Superior de Ingeniería Informática. Universidad de Castilla-La Mancha. 02071. Albacete, España.

² Centro de Salud La Roda. 022630 Albacete, España.

³ Centro de Salud Zona 5. 02005. Albacete, España.

Resumen

Objetivo: Desarrollar una herramienta de apoyo y ayuda al diagnóstico de las Patologías prostáticas.

Método: Mediante la base de datos proporcionada por un proyecto de investigación previo en el que se relacionan variables antropométricas, clínicas y analíticas se desarrollan algoritmos de estadística predictiva que proporcionan las probabilidades de tener una patología prostática u otra.

Resultados: Una herramienta de diagnóstico que realiza con cierta precisión la probabilidad de tener una patología prostática u otra según las variables que incluye el paciente.

Conclusiones: Prostaweb es una herramienta de diagnóstico para patologías prostáticas útil y practica para el médico de atención primaria. Aunque la tasa de aciertos es considerablemente alta, todavía sería necesario construir modelos con variables más refinadas y quizás con un mayor número de pacientes, para aumentar la precisión de las predicciones.

Palabras clave

Prostata; Cancer Prostata; Telemedicina; Hipertrofia benigna de próstata; Diagnostico

Abstract

Objective: To develop a tool to support and aid the diagnosis of prostate pathologies.

Method: The database provided by a previous research project in which anthropometric, clinical and analytical variables are related to the development of predictive statistics algorithms that provide the probability of having a prostate or other pathology.

Results: A diagnostic tool that performs with some precision the probability of having a prostatic pathology or another depending on the variables that the patient includes.

Conclusions: Prostaweb is a useful and practical prostate diagnosis tool for the primary care physician. Although the hit rate is considerably high, it would still be necessary to construct models with more refined variables and perhaps with a larger number of patients, to increase the precision of the predictions. "

KEYWORDS

Prostate; Prostate Cancer; Telemedicine; Benign hypertrophy of the prostate; Diagnosis

Introducción a ProstaWeb

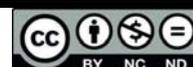
El cáncer de próstata es el tipo más común de tumor y la segunda causa de muerte en los hombres de la UE ⁽¹⁾, y la principal patología relacionada con la próstata asociada a la muerte en los hombres de EE.UU. ⁽²⁾. Estas altas tasas de incidencia han llevado a la comunidad científica a buscar marcadores de cáncer de próstata.

El cáncer no es la única patología común relacionada con la próstata en los hombres. Hiperplasia benigna de la próstata (HBP), que consiste principalmente en un volumen prostático muy alto. Puede ser difícil diferenciar de cáncer, y hay algunos estudios que trataron de predecirlo de antígeno prostático específico (PSA) ⁽³⁾ o derivados ^(4, 5) sin éxito, tal

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarraga@sescam.jccm.es (Pedro J. Tárraga-López).

Recibido el 21 de enero de 2017; aceptado el 28 de enero de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

vez debido al hecho de que la inflamación grave puede afectar el nivel de PSA en la sangre ⁽⁶⁾. Estadísticamente, intermedio PSA es difícil de diferenciar de BPH ⁽⁷⁾. Teniendo esto en cuenta, así como la interacción con otras variables predictivas, en ⁽⁸⁾ se sugiere que el cáncer y la HBP pueden ser valores disyuntivos para un modelo de predicción de la patología prostática.

Se ha realizado un Proyecto de Investigación sobre diagnóstico precoz del Cáncer de Prostata realizando una estadística predictiva utilizando parámetros antropométricos, clínicos y analíticos que nos dio la probabilidad de tener patología prostática de un tipo u otro (Financiado según Proyecto FIS 4/2009). Basándonos en esta idea, y en la información recogida ⁽⁹⁾, se ha desarrollado ProstaWeb (<https://prostaweb.dsi.uclm.es/>).

ProstaWeb es una aplicación web que proporciona un diagnóstico en pacientes con patologías prostáticas a partir de variables fáciles de obtener en los centros sanitarios de Atención Primaria, como por ejemplo la actividad física, el índice de masa corporal, el consumo de carne en la dieta, los niveles de PSA en sangre, etc. Al hacer uso de este tipo de información, se pretende evitar la realización de otras pruebas diagnósticas que son costosas e incluso dolorosas para los pacientes (como las biopsias). Además, ProstaWeb permite gestionar una base de datos con pacientes en la que se incluyen también los casos de pacientes ya diagnosticados. Éstos últimos serán utilizados como base de conocimiento por los algoritmos de clasificación para elaborar los modelos predictivos que permiten diagnosticar a nuevos pacientes en base a los casos ya conocidos. El personal sanitario puede gestionar la información de todos sus pacientes (añadir, modificar, eliminar, etc.) desde la propia aplicación. Por el momento, ProstaWeb ofrece facilidades de predicción sobre si un paciente padece cáncer de próstata, hiperplasia benigna de próstata (HBP) o ninguna de estas patologías.

Como medida de seguridad, la aplicación implementa un mecanismo de control de acceso a usuarios, de tal modo que únicamente los usuarios registrados en ProstaWeb tienen acceso a su funcionalidad e información. Del mismo modo, por motivos de seguridad y confidencialidad de la información de los pacientes que almacena la aplicación, ProstaWeb no permite introducir información que pueda identificar a los pacientes como puede ser su DNI, nombre y apellidos, o número de la seguridad social. En cambio, la aplicación genera automáticamente un identificador para cada paciente, por medio del cual, se identifica la información de cada paciente.

En los siguientes apartados se detallan las principales funcionalidades que proporciona la aplicación.

Gestión de pacientes

La aplicación proporciona un mecanismo completo de gestión de pacientes, por medio del cual los usuarios de la aplicación pueden administrar toda la información de sus pacientes. De este modo el personal sanitario tiene acceso a toda la información que la aplicación almacena sobre los usuarios. Hay que detallar en este punto que únicamente los usuarios que hayan introducido la información de un paciente tendrán acceso a dicha información.

En la Figura 1 se muestra el formulario que proporciona la aplicación a los usuarios para añadir la información de un nuevo paciente a la base de datos. En dicho formulario únicamente se permite introducir los valores de las variables de información de cada paciente con las que opera la aplicación. El formulario es relativamente sencillo, en la mayoría de campos se proporciona un desplegable en el que el usuario deberá de seleccionar alguno de los posibles valores que puede tomar dicha variable. Es importante detallar en este punto el motivo por el que se incluyen las siguientes variables:

- **Biopsia:** esta variable se mantiene en la aplicación por preservar la estructura inicial de la base de datos de pacientes con la que se crearon los primeros modelos de predicción. La información de esta variable no es utilizada en ningún momento por la aplicación.

- **Diagnóstico Final:** el valor de esta variable únicamente debe de ser introducido cuando el personal sanitario haya realizado las pruebas diagnósticas necesarias para conocer su valor real. El valor de dicha variable es muy importante, ya que únicamente la información de los pacientes que tengan asignado un valor en esta variable serán considerados como base de conocimiento para elaborar los modelos predictivos.

De forma adicional, en los campos *Bebedor*, *IMC* e *IPSS* se incluye un botón con un icono de una báscula para facilitar al usuario la tarea de calcular el valor de estas variables:

- Al hacer clic al botón del campo *Bebedor* se despliega un formulario que permite calcular los gramos de alcohol consumidos por el paciente. El formulario está basado en las unidades de bebida estándar UBEs marcadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

- Al hacer clic sobre el botón del campo *IMC* se despliega un pequeño en el que se debe de introducir la estatura y su peso para que la aplicación calcule automáticamente el IMC del paciente.

- Finalmente, al hacer clic en el botón situado junto al campo *IPSS* se despliega nuevamente un formulario para calcular la Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos (IPSS). La aplicación muestra una serie de preguntas que deben ser formuladas al paciente e introducir alguna de las respuestas admitidas por el cuestionario. Cuando se haya completado, automáticamente se asignarán los resultados al campo *IPSS*

Inicio Mis Pacientes Predicciones Acerca de Contacto Mi cuenta Cerrar Sesión

Atención tenga en cuenta que si desea realizar la predicción del diagnóstico de un paciente, cuantas más variables de información del paciente se hayan introducido, la probabilidades de obtener un buen resultado serán mayores.

Introduzca la información del paciente

Antecedentes	Elija un valor	Dieta Carnes	Elija un valor
Origen	Elija un valor	PSA	Separado por comas
Actividad Física	Elija un valor	PSA Libre/Total	Separado por comas
Actividad Sexual	Elija un valor	IPSS	
Edad		Tacto Rectal	Elija un valor
Fumador	Elija un valor	Volumen	Separado por comas
Bebedor	Elija un valor	Hematuria	Elija un valor
IMC	Separado por comas	Biopsia	Elija un valor
Síndrome Metabólico	Elija un valor	Diagnóstico Final	Elija un valor

Atención rellene los campos **Biopsia** y **Diagnóstico Final** únicamente cuando se hayan realizado las pruebas diagnósticas necesarias para conocer su valor.

© 2016 - ProstaWeb Email de Contacto: prostaweb@outlook.com

Figura 1: Formulario para añadir la información de un nuevo paciente a la aplicación.

Del mismo modo que se añade la información de los nuevos pacientes, también es posible modificarla en cualquier momento. En este caso aparecerá un formulario similar el de la Figura 1 con los valores de cada variable rellenos, el usuario solo tendrá que modificar los valores que dese y guardar los cambios. También se proporcionan una serie de vistas para visualizar en forma de listado la información de todos los pacientes de un usuario, así como los detalles de un solo paciente.

Dado que los formularios para insertar la información de los pacientes limitan los datos que se pueden introducir de cada uno, la aplicación permite añadir, editar y eliminar anotaciones que son guardadas junto a la información de cada paciente. De este modo, se permite al usuario dejar información adicional de cada paciente que no se puede introducir en los formularios habilitados para añadir o modificar el valor de las variables de los pacientes.

Cálculo del diagnóstico de los pacientes

En el punto anterior, se ha dado a conocer al lector la funcionalidad que proporciona ProstaWeb para administrar la base de datos con información de los pacientes. En este punto detallaremos la funcionalidad que proporciona la aplicación para ofrecer un diagnóstico de los pacientes introducidos en la aplicación.

Junto a la información de cada paciente, se muestran una serie de botones que permiten al usuario visualizar, modificar y eliminar la información de un paciente en cuestión, así como calcular su diagnóstico en base a la información que la aplicación dispone de dicho paciente. A la hora de diagnosticar un paciente, ProstaWeb considera toda la información introducida de dicho paciente a excepción de las variables *Biopsia* y *Diagnóstico Final*. La aplicación hace uso de tres algoritmos de predicción: *árbol de decisión C4.5*, *regresión logística* y *naive bayes*. Cuando un usuario solicita obtener el diagnóstico de un paciente, la aplicación utiliza los últimos modelos de predicción elaborados por estos algoritmos y muestra los resultados obtenidos de cada uno.

En la Figura 2 se muestra un ejemplo de la información que proporciona la aplicación cuando se solicita el diagnóstico de un paciente. Hay que detallar en este punto que la información del paciente diagnosticado que se muestra ha sido introducida a modo de ejemplo para que los algoritmos de predicción no coincidan en el diagnóstico final. Como se puede comprobar, se muestra el resultado obtenido de cada uno de los algoritmos. Del *árbol de decisión* y de la *regresión logística* únicamente se muestra el resultado del diagnóstico, mientras que del algoritmo *naive bayes*, además

del resultado se muestra la probabilidad asociada a cada uno de los posibles diagnósticos. Nótese como el algoritmo *naive bayes* muestra como diagnóstico *HBP*, ya que es el resultado que mayor probabilidad tiene (80,527%). En la parte inferior se muestra la información del paciente cuyo diagnóstico se muestra por pantalla.

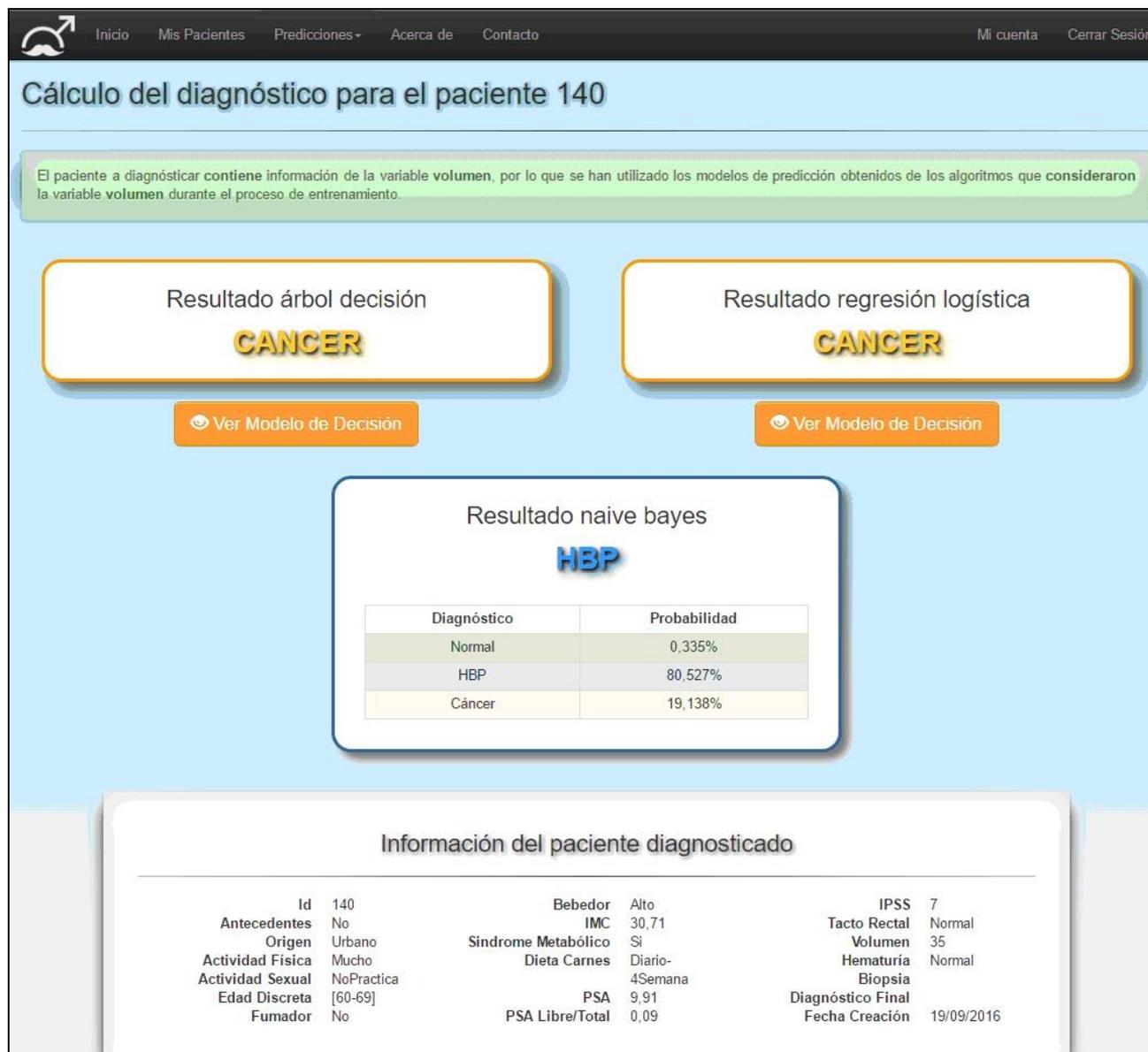


Figura 2: Ejemplo de cálculo del diagnóstico de un paciente.

De forma periódica y totalmente automática, cuando se producen cambios en la información de los pacientes ya diagnosticados (se conoce el valor de la variable *Diagnóstico Final*), la aplicación calcula de nuevo los modelos predictivos en base a la nueva información. De este modo, conforme se vayan introduciendo en la base de datos nueva información de pacientes ya diagnosticados, los modelos predictivos irán evolucionando con el objetivo de mejorar su precisión.

Dado que obtener el volumen prostático puede resultar difícil de obtener en muchas consultas de Atención Primaria, la aplicación utiliza dos modelos de predicción de cada uno de los algoritmos. Uno de los modelos es elaborado teniendo en cuenta toda la información de los pacientes a excepción de la *Biopsia* y el *Diagnóstico Final*. Mientras que el otro modelo es elaborado sin tener en cuenta el *Volumen Prostático*, la *Biopsia* y el *Diagnóstico Final*, de este modo, el modelo de decisión elaborado no considerará la variable *Volumen* (tampoco la *Biopsia* y el *Diagnóstico Final*) a la hora de diagnosticar a los pacientes. Finalmente, dependiendo de si se conoce o no el valor de la variable *Volumen Prostático* del paciente a diagnosticar se utilizarán los modelos elaborados considerando dicha variable o los que no.

Información sobre los modelos de predicción

Como se ha detallado en el punto anterior, en la Figura 2 se muestra la vista que proporciona ProstaWeb cuando el usuario solicita obtener el diagnóstico de un paciente. El algoritmo *naive bayes* además del resultado muestra las probabilidades de cada diagnóstico en base a la información del paciente. Sin embargo, si el usuario lo desea también puede conocer información adicional sobre los modelos de predicción del árbol de decisión y de la regresión logística.

utilizados por la aplicación para calcular los diagnósticos. Para ello, basta con hacer clic en los botones amarillos situados justo debajo de los resultados de estos algoritmos.

En la Figura 3 se muestra a modo de ejemplo la información que proporciona ProstaWeb de los modelos obtenidos del algoritmo C4.5 (Figura 3a) y la regresión logística (Figura 3b) considerando la variable Volumen. Ha esta información se puede acceder haciendo clic sobre los botones amarillos situados debajo de los resultados del árbol de decisión (C4.5) y la regresión logística cuando se obtiene el diagnóstico (Figura 2). También es posible acceder a esta información desde el menú principal de la aplicación. Como se puede observar en la Figura 3, de cada modelo de decisión se muestra la siguiente información:

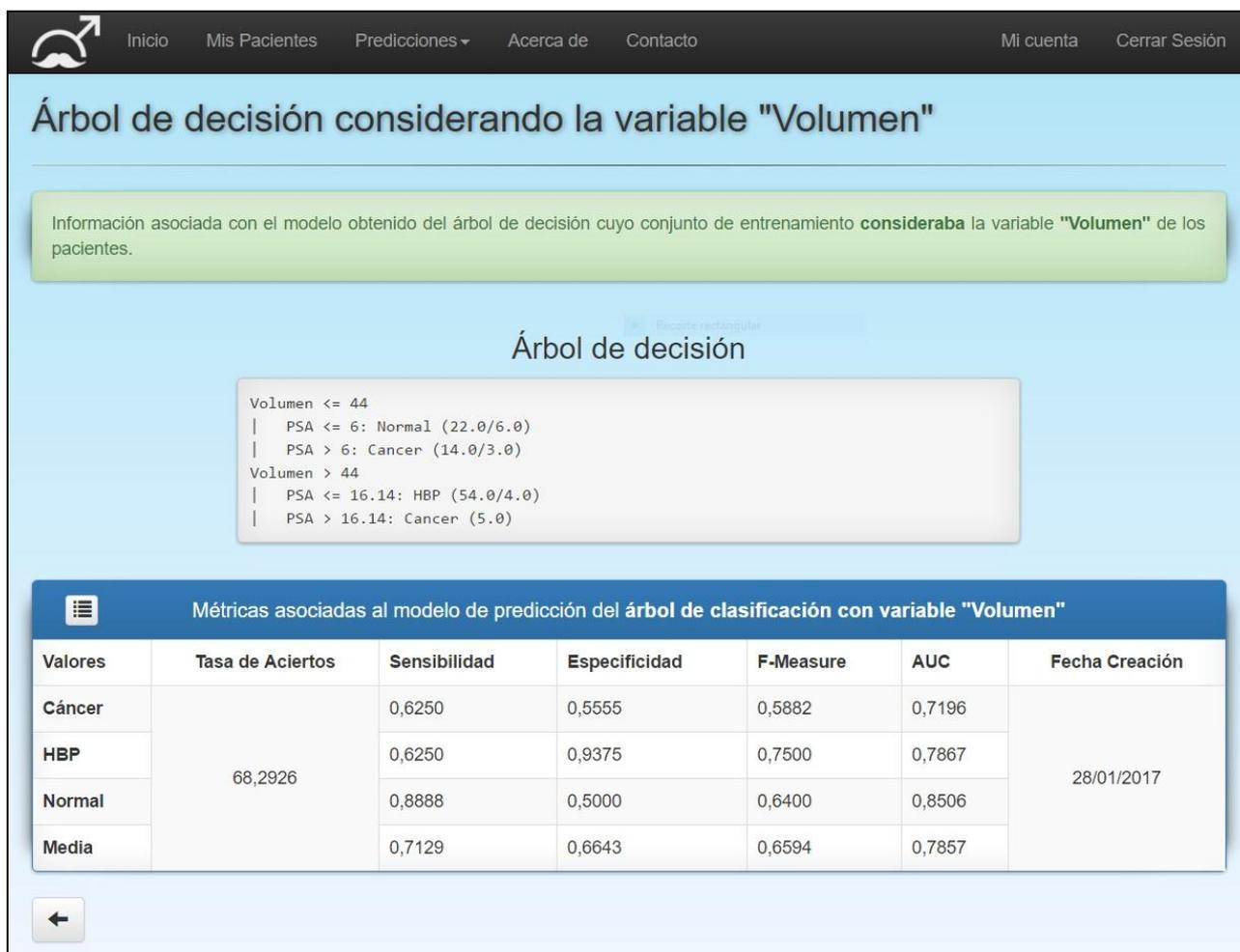


Figura 3a: modelo de decisión del algoritmo C4.5.

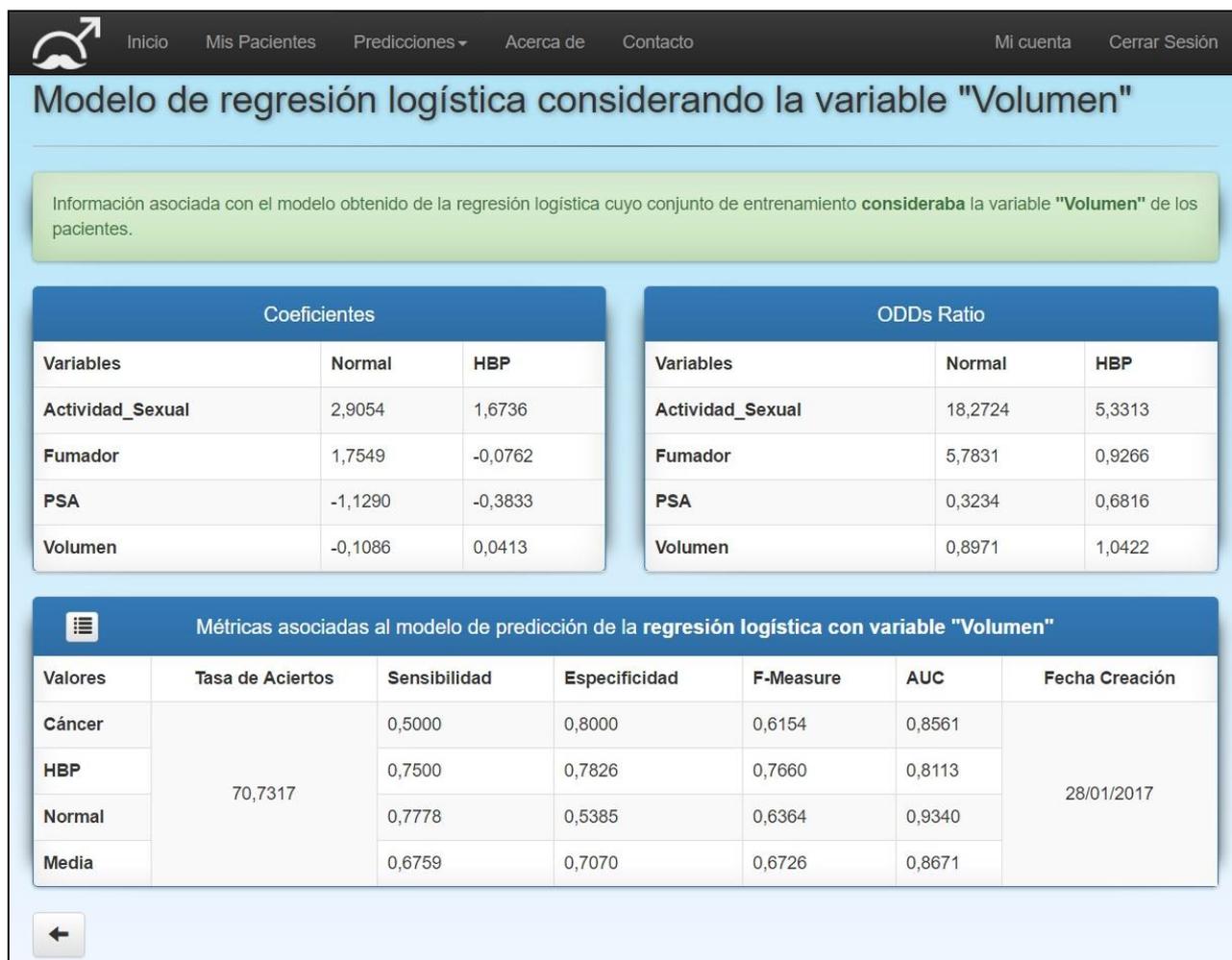


Figura 3b: modelo de decisión de la regresión logística.

- En el modelo del algoritmo C4.5 (Figura 3a), se muestra el árbol de decisión que permite visualizar al usuario el camino llevado a cabo por el modelo para llegar al diagnóstico emitido. También se muestra en la parte inferior una serie de métricas asociadas al modelo de decisión, que permiten conocer el usuario la bondad del modelo empleado para el calcular el diagnóstico.

- Del mismo modo, en el caso de la *regresión logística*, el modelo de decisión se representa por los coeficientes asignados a cada una de las variables seleccionadas en este modelo, así como por los ODDs Ratio de cada variable. Al igual que en el algoritmo C4.5, en la parte inferior de esta vista se muestran una serie de métricas para conocer la precisión del modelo de la *regresión logística*.

Como se ha comentado anteriormente, los modelos de decisión evolucionan conforme se añaden nuevos pacientes diagnosticados a la base de datos, para mantener una trazabilidad de la evolución de los algoritmos, la aplicación almacena las métricas de cada uno de los modelos elaborados. Del modelo obtenido del algoritmo *naive bayes* al ser más complejo de interpretar por el momento únicamente se muestra información relativa a la precisión del modelo (tasa de aciertos, sensibilidad, especificidad, etc.).

Discusión

De todos los cánceres diagnosticados en el hombre en todo el mundo un tercio son urológicos y el más frecuente de todos ellos es el cáncer de próstata, afectado a uno de cada seis hombres. Es el segundo en el diagnóstico (1.1 millones de nuevos casos fueron registrados en 2012, el 15% del total de cáncer en el varón). Es el tumor urológico más frecuente en varones de 60 años. Su incidencia se está incrementando de forma exponencial en los últimos años.

Datos de la SEOM de 2012 lo sitúa en primer lugar en España, por delante del cáncer colorrectal y pulmonar. La tendencia al igual que en el resto del mundo se ha ido incrementado lentamente. El incremento de incidencia podría explicarse en su mayor parte en el uso del PSA como método de screening de cáncer en varones asintomáticos así como por el crecimiento de la población y su envejecimiento.

Hoy por hoy se desconocen las causas específicas que determinan el inicio y la progresión del cáncer de próstata. Los factores de riesgo bien establecidos incluyen la edad, la historia familiar de cáncer de próstata y la raza. Diversos estudios epidemiológicos sugieren que determinados nutrientes y suplementos reducen la incidencia y la mortalidad. Su diagnóstico temprano es fundamental cuando la enfermedad es potencialmente curable, habiendo demostrado diversos estudios que en edades tempranas muestra comportamientos biológicos más agresivos.

En cuanto a la patología prostática benigna de próstata (HBP) es el tumor benigno más frecuente en varones de 60 años, estando directamente relacionada con la edad. El 50% de estos pacientes con cambios histológicos van a presentar manifestaciones clínicas.

La Hiperplasia benigna de próstata debe de ser diagnosticada inicialmente en atención primaria, se debe realizar un correcto diagnóstico diferencial respecto a la patología maligna de próstata que puede inicialmente presentarse con la misma sintomatología, creando en más de una ocasión incertidumbre en nuestra práctica clínica diaria a la hora de diferenciar ambas patologías y priorizar su derivación a Atención Especializada.

Para ello disponemos de medios materiales necesarios en nuestra consulta a través de una correcta anamnesis, exploración física que incluya tacto rectal, bioquímica sanguínea con PSA así como la medición del volumen con la ecografía vésico-prostática.

Sobre el Diagnóstico Automático de Patología Prostática.

A principios de la década de 1970 se implementó un Sistema Experto llamado Mycin. Mycin era capaz, a partir de varias preguntas formuladas a un paciente, de predecir qué tipo de tratamiento sería más eficaz en enfermos de bacteremia, meningitis e infecciones de cistitis. Mycin era capaz de llegar a esta conclusión a partir de una serie de reglas construidas a mano por expertos en Medicina e Ingenieros del Conocimiento, y su tasa de aciertos llegaba a ser de un 65%, mayor que la tasa de aciertos de los médicos cuya especialidad no eran enfermedades infecciosas de la sangre.

La mayor ventaja de Mycin, y lo más deseable para un sistema de apoyo al diagnóstico, es que era capaz de explicar su decisión mostrando las reglas utilizadas y que se cumplido. Por otra parte, la desventaja de los primeros sistemas expertos es que sus reglas tenían que ser construidas a mano.

Más o menos por esa época comenzó el auge de una nueva disciplina, el Aprendizaje Automático, el cual permite a un ordenador mejorar su forma de actuar frente a un problema dado si se le facilita una base de datos de la que aprende de forma automática. Así, el médico solo tendría que preocuparse de suministrar una base de datos, siguiendo un formato dado, al Sistema Experto que se ejecuta en un ordenador, y éste será capaz de aprender automáticamente y predecir nuevos casos.

La forma en que se aprende y se predice depende del algoritmo de predicción utilizado. Si el valor a predecir es numérico, hablamos de Regresión. Y si es categórico, hablamos de Regresión Logística o Clasificación. Los modelos de regresión son auto explicativos a partir de una fórmula matemática, que relaciona varias variables independientes (PSA, Volumen,...) con la variable dependiente o de interés. Respecto a los clasificadores, hay una amplia familia que está lejos del alcance de este artículo.

Al utilizar un Sistema Experto como apoyo al diagnóstico en una consulta de Atención Primaria, sería deseable utilizar algoritmos predictivos capaces de explicar su decisión, de forma que eso aporte más información al médico. Además, algunas de las ventajas que la utilización de este tipo de sistemas puede ofrecer son:

- Cambio en el diagnóstico si una variable cambia: si no se está seguro de sí una variable se ha tomado de forma correcta (respuesta del paciente a una pregunta complicada), el médico puede valorar si el diagnóstico aconsejado por el Sistema Experto cambiaría en caso de que la respuesta cambiase.
- Detección automática de las variables más importantes. Esto permite descartar pruebas médicas caras que en verdad no sean necesarias para una decisión con alto grado de certeza.
- Adelantar un tratamiento desde A.P. sin tener que esperar el resultado del especialista.

En los últimos años, el avance de las TIC ha ayudado de forma decisiva al desarrollo de una asistencia sanitaria integrada. Los servicios médicos a distancia o telemedicina es donde mayor incidencia ha tenido.

La mejora de las condiciones de vida y el descenso progresivo de la tasa de natalidad han provocado un progresivo envejecimiento de la población en Europa. De este modo, se han visto incrementadas también las enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como la demencia y ciertos tipos de cáncer. Otras dolencias reflejan el impacto del cambio de estilos de vida (mayores niveles de obesidad y sedentarismo), como la diabetes y algunas enfermedades cardiovasculares. Se trata de pacientes necesitados de cuidados continuos, para quienes la telemedicina y especialmente los sistemas de seguimiento remoto pueden ser de gran ayuda.

No obstante, la implantación de estas nuevas tecnologías presenta diversos problemas: la selección de pacientes para determinados tipos de prestaciones cuyo uso aún no se ha normalizado, la privacidad de los datos médicos y de su gestión, la transparencia en los procesos, el consentimiento informado del paciente, etc. No existe un marco legal adaptado a las peculiaridades de los nuevos servicios, ni una normativa profesional consensuada. Hasta ahora solo podemos hablar de aplicaciones concretas donde se han utilizado las nuevas tecnologías con diferentes objetivos. Comparando los distintos códigos de actuación adoptados en estos casos, se pueden identificar las mejores prácticas y facilitar así una reforma legislativa coherente al respecto. Sin unas garantías de seguridad, ni los usuarios ni los profesionales estarán dispuestos a abrirse al uso de las nuevas tecnologías.

En la aplicación Prostaweb se hace uso de tres algoritmos de predicción: árbol de decisión C4.5, regresión logística y naive bayes. Para la predicción del estado de biopsia (positiva, negativa) y del estado de diagnóstico (normal, HBP, cáncer), es posible predecir el diagnóstico de los pacientes con hasta un 75% de tasa de aciertos, siendo las variables predictivas más comúnmente identificadas como importantes para estos modelos: PSA, volumen prostático, tacto rectal y puntuación total del cuestionario IPSS.

Aunque la tasa de aciertos es considerablemente alta, todavía sería necesario construir modelos con variables más refinadas y quizás con un mayor número de pacientes, para aumentar la precisión de las predicciones.

Así de ésta forma cuantos más datos de pacientes se introduzcan en la herramienta Prostaweb más preciso será a la hora de predecir el diagnóstico final.

Con la herramienta Prostaweb se hace posible una ayuda en consulta para aproximarnos a un diagnóstico preciso y seguimiento de los pacientes. Mediante las distintas variables recogidas de la historia del paciente, con los datos obtenidos de la exploración física (tacto rectal), de las pruebas complementarias PSA y ecografía vesico-prostática. Aplicando modelos predictivos se puede predecir el diagnóstico antes de la decisión final del especialista de esta forma puede permitir valorar la preferencia de pruebas diagnósticas más agresivas como es la biopsia prostática o su no pertinencia en cada caso, su derivación preferente al segundo nivel permitiendo por tanto el avance de un tratamiento.

Con esto, se considera que se abre un campo de aplicación interesante para la predicción temprana de patologías prostáticas en consultas de A.P., con la intención de que los sistemas predictivos construidos apoyen al diagnóstico y puedan ahorrar tiempo y dinero al paciente y a la sanidad pública.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto regional de la JCCM PEII-2014-049-P, y por el proyecto nacional del MECD TIN2016-77902-C3-1-P.

Referencias

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*. 2007; 18: 581-592.
2. Landis S, Murray T, Bolden S, Wingo P. Cancer Statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*. 1999; 49: 8-31.
3. Brawer MK. Prostate-specific antigen: current status. *A Cancer Journal for Clinicians*. 1999; 49: 264-281.
4. Mochtar C, Kiemeny L, Laguna M, Debryne F, de la Rosette J. PSA velocity in conservatively managed BPH: can it predict the need for BPH-related invasive therapy? *The Prostate*. 2006; 66: 1407-1412.
5. Merrick G, Butler W, Wallner K, Lief J, Hinerman-Mulroy A, Galbreath R. Prostate-specific antigen (PSA) velocity and benign prostate hypertrophy predict for PSA spikes following prostate brachytherapy. *Brachtherapy*. 2003; 2: 181-188.
6. Yuksel S, Dizman T, Yildizdan G, Sert U. Application of soft sets to diagnose the prostate cancer risk. *Journal of Inequalities and Applications*. 2013; 229.
7. Meigs J, Barry M, Oesterling J, Jacobsen S. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *Journal of General Internal Medicine*. 1996; 11: 505-512.
8. Bermejo P, Vivo A, Tárraga P, Rodríguez-Montes JA. Development of interpretable predictive models for BPH and prostate cancer. *Clinical Medicine Insights. Oncology*. 2015. 9: 15-25.
9. Tesis Doctoral: Diseño y evaluación de un modelo predictivo para el diagnóstico del cáncer de próstata en Atención Primaria . Vivo A. 2012. Universidad Autónoma de Madrid.